

WIRKUNG VON LINOLSÄURE AUF DEN
CHOLESTERIN- UND TRIGLYCERID-
SPIEGEL DES MENSCHEN

Horst Buhlert

1976

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

WIRKUNG VON LINOLSÄURE AUF DEN CHOLESTERIN- UND TRIGLYCERID-
SPIEGEL DES MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Horst Buhlert

aus Bremen

Jahr 1976

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. G. Wolfram

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.1.1976.....



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Material und Methode	7
Ergebnisse	15
Diskussion	23
Zusammenfassung	31
Tabellen	32
Literaturverzeichnis	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Anitschow (6) berichtete 1913 über die Bedeutung von Cholesterin für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse bei Kaninchen, 1930 entdeckten Burr und Burr (12) an Ratten die essentielle Natur gewisser Polyenfettsäuren. Bürger und Grütz (11) beschrieben 1932 den ersten Fall der seltenen Hyperlipoproteinämie Typ I, wie sie heute klassifiziert wird. Schettler (61) studierte an Mäusen 1949 die Beeinflussung des Blut- und Organcholesterins durch verschiedene Fette und Öle ohne Cholesterinzusatz. Hansen (25) konnte 1952 Mangelzustände bei Säuglingen hervorrufen, die zu wenig Linolsäure erhielten, und im gleichen Jahr demonstrierten Kinsell (39) und Groen (22) den Serumcholesterinspiegel senkenden Effekt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) am Menschen.

Seither beschäftigten sich zahlreiche Autoren damit, die Wirkung der Linolsäure auf den Fettstoffwechsel und ihren Einfluß auf den TC- und TG-Spiegel zu studieren. Da Ergebnisse aus Tierversuchen nicht ohne weiteres die Verhältnisse beim Menschen wiedergeben, ging man sehr bald dazu über, entsprechende Ernährungsexperimente vornehmlich mit freiwilligen Versuchspersonen (VP) durchzuführen. Auf Ahrens (1) geht die Einführung der LFD (liquid formula diet) bei derartigen Versuchen zurück, eine Technik, die von vielen Autoren in abgewandelter Form übernommen wurde und wird (69, 13, 23, 66, 51).

Während über die Cholesterinspiegel senkende Wirkung der Linolsäure kaum mehr ein Zweifel besteht, wie zahllose Arbeiten zeigen (3, 8, 10, 27, 28, 35, 37, 38, 44, 47, 48, 54, 55, 59, 72, 73), ist der Effekt auf den Triglyceridspiegel umstritten. So finden einige Untersucher (7, 13, 15, 42, 47, 54, 61, 67) bei ungefähr 50 % ihrer Probanden eine Senkung des TG-Spiegels unter PUFA-Diät, Vergroesen (69) und Nestel (52) berichten von TG-Senkung bei allen Teilnehmern. Ahrens (1) kann unter vergleichbaren Bedingungen keine bemerkenswerte Änderung des TG-Spiegels beobachten.

Sinn und Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß der Linolsäure auf den Gesamtcholesterin- und Triglyceridspiegel des Menschen zu studieren. Mittels einer LFD wurde der Effekt von Saffloröl untersucht, wenn es:

- a) als einziges Fett bei simulierter Normalkost angeboten wird
- b) anstelle eines drastisch reduzierten KH-Anteiles bei sonst unveränderter Normalkost gegeben wird, wodurch ein Fettanteil von 70 Cal% erreicht wird.

MATERIAL und METHODE

Frühere Ernährungsversuche mit natürlicher Kostform lieferten wenig zufriedenstellende Ergebnisse, da die Zusammensetzung der üblichen Lebensmittel zu großen Schwankungen in der Zusammensetzung unterworfen sind. Zum anderen läßt sich bei konventioneller Nahrung ein Fettanteil von 70 Cal% praktisch kaum erzielen. Deshalb wurde für diese Versuchsreihe eine halbsynthetische "liquid formula diet" (LFD) eingesetzt, deren Bestandteile genauestens bekannt waren.

Bestandteile der LFD: "Hyperprotidine", ein Konzentrat aus Milchproteinen, deckt den Eiweißbedarf; für die Fettzufuhr steht Butter, Olivenöl sowie Saffloröl zur Verfügung. Maltodextrin, das im wesentlichen als Oligosaccharid vorliegt, dient als Kohlenhydratquelle. Die Tabellen 1-3 geben die genaue Zusammensetzung der LFD wieder. Um die Cholesterinzufuhr konstant bei 550 mg/die zu halten, wird jeweils die entsprechende Menge kristallinen Cholesterins beigegeben. Denn es wird angenommen, daß das Nahrungscholesterin den TC-Spiegel proportional der Quadratwurzel der Cholesterinkonzentration (mg/1000 Cal) anhebt (39). Der Elektrolythaushalt wird mit 1 gr KCl und 2 gr NaCl stabil gehalten, der tägliche Vitaminbedarf durch ein Multivitaminpräparat gedeckt. Mit 500 ml Wasser wird sodann in einem Homogenisator eine Emulsion gefertigt, die für eine ausreichende Zeit stabil bleibt.

Versuchsanordnung: Bei den zwei Versuchspersonen handelt es sich um gesunde Medizinstudenten im Alter von 31 Jahren. Zu Beginn der Versuchsreihe wog Prb. A 81,8 kg (Körpergröße 184 cm), Prb. B 66,75 kg (Körpergröße 178 cm). Vor und während der Versuchsreihe wurden mehrmals alle wesentlichen Blutwerte bestimmt, die ausnahmslos im Normbereich lagen.

Der neunwöchige Ernährungsversuch, während dem die Probanden ausschließlich LFD als Energieträger aufnehmen sollten, war in drei Perioden unterteilt. Diese dreiwöchigen Abschnitte er-

Nährstoffquelle	g	Nährstoff	g	Kalorien	EW %	F %	KH %	SFA g	MUFA g	PUFA g
Hyperprotidine	100,0	Eiweiß	92,0	370,0	13,0					
Butter	80,0	Fett	66,8	622,0		21,2		46,2	13,2	0,6
Oliveneöl	50,0	Fett	49,8	463,0		15,3		5,0	33,3	6,7
Safflor	15,0	Fett	15,0	139,4		4,5		1,6	1,6	10,3
Maltodextrin	363,2	Kohlenhyd.	343,2	1405,6			46,0			
				3000,0	13,0	41,0	46,0	52,8	48,1	17,6

Tab. 1 Zusammensetzung der LFD I: mit einem P/S Quotienten von 0,3 entspricht sie einer bundesdeutschen Normalkost.

schielen ausreichend, da frühere Versuche ergeben hatten, daß sich nach etwa zwei Wochen die TC- und TG-Werte nicht mehr wesentlich verändern.

Während Phase I wurde eine LFD verwandt, die der durchschnittlichen bundesdeutschen Kost entsprach (18). Damit sollten stabilisierte TC- und TG-Werte bei den Probanden erzielt werden, die einen Vergleich mit den Werten nach LFD-Umstellung zulassen. In Tab. 1 sind die Nährstoffe Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate nach Gramm, Brennwert und Cal% getrennt aufgeführt.

Phase II sollte zeigen, welche Veränderungen die TC- und TG-Werte aufweisen, wenn der gesamte Fettanteil einer "simulierten Normalkost" aus Saffloröl besteht. Tab. 2 gibt die Zusammensetzung dieser LFD wieder, deren Anteile an Eiweiß und Kohlenhydraten nicht verändert wurde, die aber nun einen hohen Linolsäuregehalt hat.

In Phase III wurde die LFD so abgeändert, daß sie nun zu 70 Cal% aus Fett bestand. Zu diesem Zweck wurde der KH-Anteil auf 17 Cal% zugunsten von Saffloröl reduziert. Eiweiß- und übriger Fettanteil entsprachen der LFD I; Tab. 3 gibt über die jeweiligen Anteile Aufschluß. Wieder galt es, das Verhalten der TC- und TG-Werte unter den beschriebenen Bedingungen zu studieren.

Die Probanden waren angehalten, täglich folgende Daten im Protokoll festzuhalten: Körpergewicht, aufgenommene Nahrung (in Cal), zusätzliche Flüssigkeit (Wasser, Kaffee oder Tee), Harnvolumen, Stuhl, vegetative Veränderungen.

Die Blutentnahme erfolgte während des gesamten Versuches 3 x wöchentlich (Mo, Mi, Fr) vor dem Frühstück. Nach Absetzen der LFD wurde dieser Modus noch für mehrere Wochen beibehalten, um das Verhalten der TC- und TG-Werte bei nunmehr wieder freier Kost zu beobachten.

Nährstoffquelle	g	Nährstoff	g	Kalorien	EW %	F %	KH %	SFA g	MUFA g	PUFA g
Hyperprotidine	100,0	Eiweiß	92,0	370,0	13,0					
Butter	-	Fett	-	-						
Olivenerl	-	Fett	-	-						
Safflor	132,0	Fett	132,0	1224,6		41,0		14,3	14,3	90,4
Maltodextrin	363,2	Kohlenhydr.	343,2	1405,6			46,0			
				3000,2	13,0	41,0	46,0	14,3	14,3	90,4

Tab. 2 Zusammensetzung der LFD II, die bei unverändertem EW- und KH-Anteil jetzt nur Saffloröl als Fett enthält. P/S = 6,3.

Blutproben: Es wurden jeweils 15 cm³ Blut entnommen, und zwar aus einer Vene des Unterarms. Die Blutentnahme erfolgte grundsätzlich im Stehen, um Schwankungen des TC-Spiegels, wie sie bei unterschiedlicher Körperhaltung auftreten (bis zu 10 %), zu vermeiden (14). Nach 30 Min. wurden die Proben bei 4°C und 4000 rmp für 10 Min. zentrifugiert. Mit dem so gewonnenen Serum wurde unmittelbar darauf ein Lipoidextrakt hergestellt und eine Lipoproteinelektrophorese durchgeführt. Für evt. notwendige Kontrollmessungen standen überschüssige Seren als tiefgekühltes Präparat jederzeit zur Verfügung.

Lipoidextrakt nach Sperry (64): Um eine Extraktion der Lipide aus dem Serum zu erreichen, wird 1 ml davon zu 8,3 ml Methanol getropft. Mit 9 ml Chloroform wird das Gemisch im Wasserbad flüchtig zum Sieden gebracht. Nach Abkühlen füllt man mit Chloroform bis 25 ml auf und mischt durch. Die Reinigung des Chloroform-Methanolextraktes erfolgt mittels Papierfilter (grobe Rückstände) und durch Ausschütteln von 20 ml des Extraktes mit 8 ml einer 0,02 %igen wässrigen Calciumchloridlösung, um so die restlichen Beimengungen zu entfernen. Zur Phasentrennung läßt man das Gemisch über Nacht stehen und verwirft dann vor der Weiterverarbeitung die obere Phase. Das Volumen der unteren Phase ist bei der Berechnung von TG und TC zu berücksichtigen. Um Kontrollmessungen zu ermöglichen, wurden jeweils zwei Lipoidextrakte von einer Serumprobe hergestellt.

Neutralfettbestimmung (Triglyceride) nach Eggstein (17) und Schmidt (63): 2 ml Sperry-Extrakt wird im Wasserbad eingedampft und mit N₂ getrocknet. Zur Verseifung setzt man 0,5 ml äthanolische Kalilauge zu und bringt das Gemisch für 30 Min. in ein Wasserbad von 70°C. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur 1,0 ml Magnesiumsulfatlösung zupipettieren, gut mischen und 40 Min. bei 4000 rmp zentrifugieren. Der klare Überstand wird zur TG-Bestimmung eingesetzt. Es wurde die Test-Combination "Neutralfett" der Fa. Boehringer Mannheim verwendet.

Nährstoffquelle	g	Nährstoff	g	Kalorien	EW %	F %	KH %	SFA g	MUFA g	PUFA g
Hyperprotidine	100,0	Eiweiß	92,0	370,0	13,0					
Butter	80,0	Fett	66,8	622,0		21,2		46,2	13,2	0,6
Olivöl	50,0	Fett	49,8	463,0		15,3		5,0	33,3	6,7
Safflor	112,3	Fett	112,3	1042,4		33,5		13,2	13,2	83,6
Maltodextrin	130,0	Kohlenhydr.	122,9	503,1			17,0			
				3000,5	13,0	70,0	17,0	64,4	59,7	90,9

Tab. 3 Zusammensetzung der LFD III: bei unverändertem EW-Gehalt ist der KH-Anteil reduziert und durch zusätzliches Safflöröl ersetzt worden, so daß nun 70 Cal/g Fett einen P/S Quotienten von 1,4 ergeben.

Zu 0,2 ml Überstand werden Lösung 1 und 2 sowie Suspension 3 in Halbmikroküvetten pipettiert und anschließend durchgemischt. Genau nach 10 Min. Extinktion E_1 ablesen: Eppendorf-Photometer, Filter 366 nm, kleiner Spalt. Suspension 4 zugeben, mischen, nach weiteren 10 Min. Extinktion E_2 ermitteln. Zu jeder Meßreihe wird der Leerwert ermittelt.

$$\text{Berechnung: } \Delta E = E_1 - E_2 \qquad \Delta LW = LW_1 - LW_2$$

$$\text{mg\% TG} = \frac{(\Delta E - \Delta LW) \times V_{\text{Uph}} \times 2,453}{16}$$

Cholesterinbestimmung nach Zlatkis, Zak u. Boyle (75): Um eine Farblösung herzustellen, gibt man zu 25 ml konz. H_2SO_4 0,5 ml Fe-III-chlorid-lösung und füllt den 50 ml Meßkolben mit konz. H_2SO_4 bis zum Eichstrich auf. Um eine Standardverdünnung für Cholesterin zu erhalten, werden 33,33 mg Cholesterin in 100 ml Eisessig gelöst und diese Lösung weiter 1 : 20 verdünnt, so daß 3 ml dieser Standardverdünnung nun 0,05 mg Cholesterin enthält. Um das Serumcholesterin zu bestimmen, werden je 0,5 ml Sperry-Extrakt im siedenden Wasserbad eingeengt und der wässrige Rest mit N_2 abgedampft. Den Bodensatz anschließend mit 3 ml einer 100 %igen CH_3COOH lösen, mit 2 ml Farbreagenz unterschichten und mischen. Nach 10 - 60 Min. Extinktion am Eppendorf-Photometer (Filter 546 nm, großer Spalt) gegen Leerwert ablesen. Leerwert: 3 ml Eisessig und 2 ml Farbreagenz. Eichwert: 3 ml Standard und 2 ml Farbreagenz; der Eichwert muß eine Extinktion von 0,240 - 0,250 haben.

$$\text{Berechnung: mg\% Cholesterin} = \frac{25 \times E_{\text{Probe}} \times V_{\text{Uph}}}{2 \times E_{\text{Standard}}}$$

Lipoproteinelektrophorese nach Zöllner et al. (77): In vorge-
stanzte Vertiefungen der 9 x 12 cm großen Glasplatte, die mit
Agarose-Gel beschichtet ist, werden 0,04 ml eines Gemisches

aus 0,2 ml Serum, 0,3 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung und 0,5 ml Agarose-Gel pipettiert. Die Trennung erfolgt bei pH 8,2 und einer Netzspannung von 180 V innerhalb von 90 - 110 Min. Anschließend wird die Gelschicht mit 20 ml einer 2 %igen Essigsäurelösung übergossen, 30 Min. fixiert und anschließend 2 Std. getrocknet. Die Färbung der Lipide erfolgt mit Sudan-schwarz B innerhalb von 2 Std. Die von Lipoproteinen freien Teile werden innerhalb von 20 Sek. durch 60 %iges Äthanol wieder entfärbt.

ERGEBNISSE

Eine Übersicht, die das Verhalten von TC, TG und Körpergewicht bei den Probanden A u. B während aller Phasen des Versuchs aufzeigen, geben die Abb. 1 - 3. Die für TC, TG, Körpergewicht, Harnvolumen, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme ermittelten Daten sind in den Tabellen 5 - 11 aufgeführt.

Proband A litt während der 3. Phase des Ernährungsversuchs unter gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen, die ihn zu einer Unterbrechung der Ernährung mit LFD zwangen. Infolgedessen sind die ermittelten Werte für den Prb. A ab diesem Zeitpunkt (etwa Mitte der 3. Phase) als nicht mehr relevant im Sinne der Versuchsanordnung anzusehen.

Da sich, wie auch andere Untersuchungen zeigen, die Werte für TC und TG nach etwa zwei Wochen einpendeln, wurden die Mittelwerte der jeweils letzten Versuchswoche herangezogen, und, ausgedrückt in Prozent, mit denen der vorangegangenen Phase in Beziehung gesetzt. Diese Zahlen sind der nachfolgenden Tab. 4 zu entnehmen.

Prb. Serum-	Freie Kost	1. Phase		2. Phase		3. Phase	
	mg%	mg%	%	mg%	%	mg%	%
Prb. A <u>Cholesterin</u>	200	196	-2,0	166	-14,3		
Prb. B	186	167	-10,0	132	-21,0	141	+9,0
Prb. A <u>Triglyceride</u>	98	87	-11,2	82	-4,4		
Prb. B	50	72	+24,0	53	-26,2	35	-34,0

Tab. 4 TC- und TG-Mittelwerte der jeweils letzten Versuchswoche. Sie sind, ausgedrückt in Prozent, mit der jeweils vorangegangenen Phase in Beziehung gesetzt.

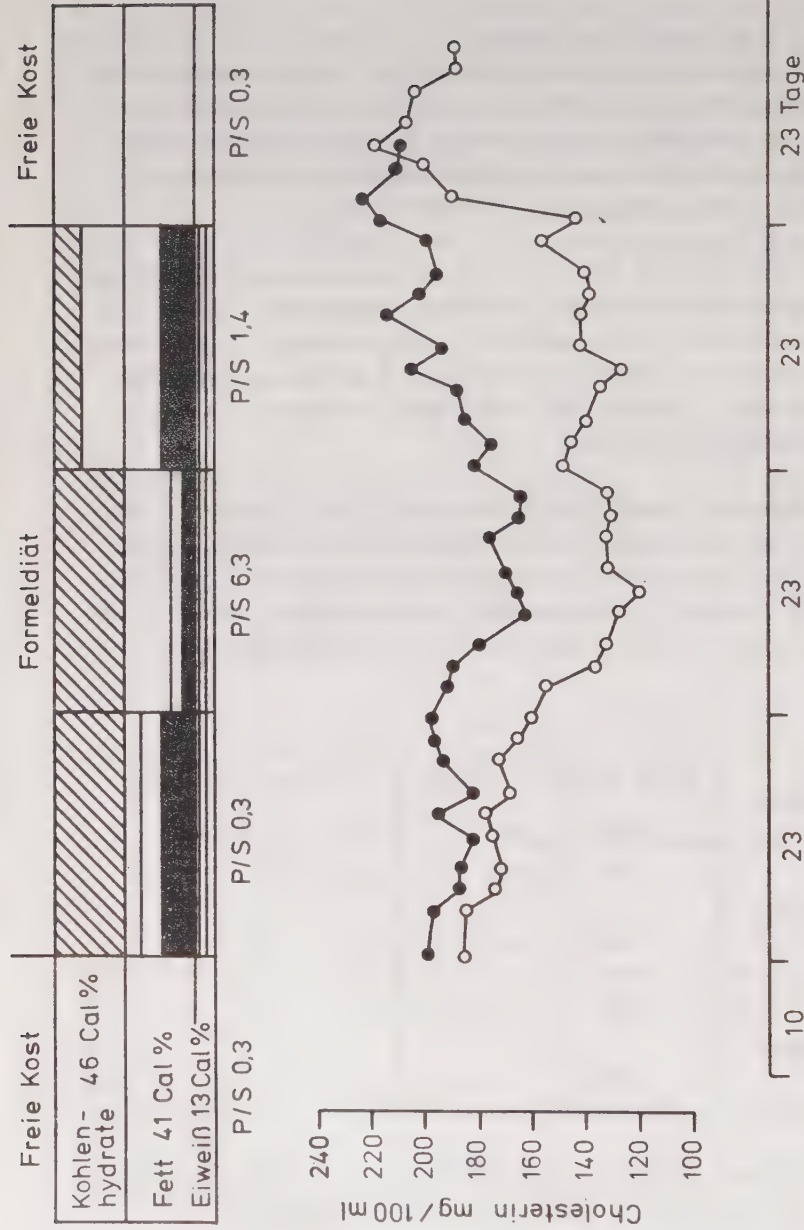


Abb. 1 Verhalten der Cholesterinspiegel bei den Prb. A (Punkte) und B (Kreise)

Verhalten der TC-Spiegel

Nach allgemeiner Übereinkunft darf ein Serum-TC-Spiegel von 190 mg%, der bei gesunden männlichen Jugendlichen unseres Zivilisationsgrades mit 20 Jahren erreicht wird, als normal angesehen werden (62). Der Ausgangswert des Prb. A liegt 10 mg% über dieser Norm, der des Prb. B um 4 mg% darunter.

Die TC-Spiegel der 1. Phase - simulierte "Normalkost" als LFD mit der Zusammensetzung: P - F - KH = 13 - 41 - 46 Cal% - zeigen eine unterschiedlich fallende Tendenz. Während Prb. A nur minus 2 % aufweist, ergibt sich für Prb. B minus 10 %. Ob ein TC-Spiegel bei genau definierter Nahrungszusammensetzung ansteigt oder abfällt, hängt nicht zuletzt davon ab, wie die bisherige Kost zusammengesetzt war. Es darf also vermutet werden, daß die Probanden an eine Kost adaptiert waren, die in unterschiedlichem Maß ein Mehr an gesättigten Fettsäuren und/oder Cholesterin enthielt.

In der 2. Phase - Test mit LFD der Zusammensetzung: P - F - KH = 13 - 41 - 46 Cal%, Fettanteil ausschließlich Saffloröl - ergibt sich eine signifikante Erniedrigung der TC-Spiegel im Vergleich zur 1. Phase. Für Prb. A ermittelt man 14,3 % (- 28 mg%), für Prb. B sogar 21 % (- 35 mg%). Der Kurvenverlauf zeigt eine erstaunlich gute Übereinstimmung.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit ähnlichen Untersuchungen (8, 22, 23, 27, 39, 47, 54, 66, 69, 73). Es zeigt eindeutig, daß Linolsäure den Serumcholesterinspiegel drastisch zu senken vermag, wenn ausreichende Mengen mit der Nahrung angeboten werden.

Während der 3. Phase - LFD der Zusammensetzung: P - F - KH = 13 - 70 - 17 Cal%, wobei 24 Cal% des KH-Anteils durch Saffloröl ersetzt wurde - pendelt sich der TC-Spiegel sehr bald auf einen Wert ein, der zwar 6,8 % (+ 9 mg%) über dem der 2. Phase liegt, aber immer noch um 15,5 % (- 26 mg%) unter dem der 1. Phase bleibt.

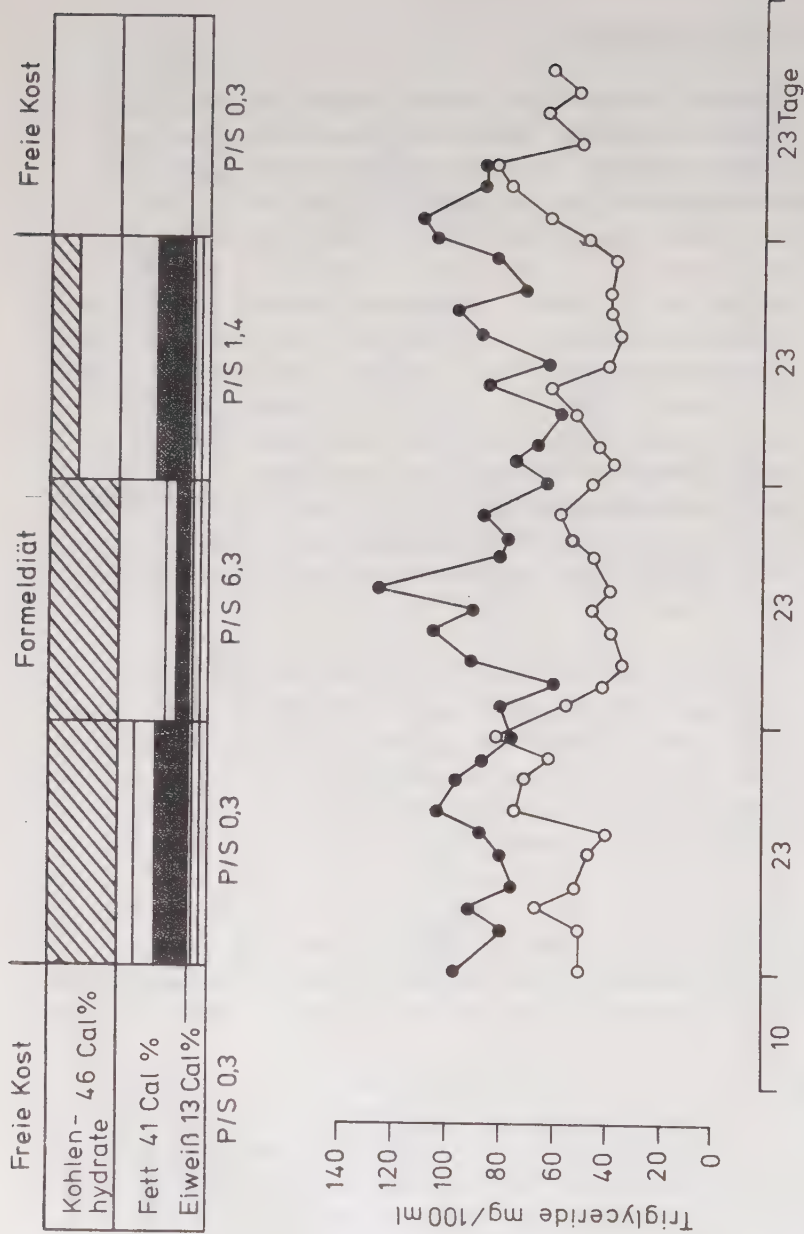


Abb. 2 Verhalten der Triglyceridspiegel bei den Prb. A (Punkte) und B (Kreise)

Trotz extrem hohem Fettanteil in der Diät (70 Cal%) ist es also möglich, den Serumcholesterinspiegel deutlich zu senken, wenn die Kost genügend Linolsäure enthält; im vorliegenden Versuch war ein P/S-Quotient von 1,4 offensichtlich ausreichend.

Unter freier Kost nach Beendigung der Versuchsreihe beobachtet man einen sprunghaften Anstieg des TC-Spiegels, der sich aber, wie auch andere Untersuchungen zeigen (39, 48, 54, 69), nach drei Wochen normalisiert und ungefähr dem Ausgangswert entspricht (siehe hierzu Abb. 1).

Verhalten der TG-Spiegel

Der Ausgangswert für TG liegt mit 98 mg% für Prb. A im oberen, für Prb. B mit 50 mg% im unteren Normbereich.

Während der 1. Phase nähern sich die TG-Werte der Probanden weitgehend an. Bei Prb. A senkt sich der TG-Spiegel um 11,2 % (- 11 mg%), während Prb. B ein Anstieg um 24 % (+ 22 mg%) aufweist. Auch hier scheint sich zu dokumentieren, daß die Probanden vor Beginn des Versuchs an eine Nahrung gewöhnt waren, die unterschiedliche Fett- und Kohlenhydratanteile enthielt.

Die 2. Phase ist durch einen wechselnden und sprunghaften Kurvenverlauf der TG-Werte bei Prb. A gekennzeichnet, wohingegen bei Prb. B eine deutliche Erniedrigung des TG-Spiegels zu beobachten ist. Es ergibt sich für Prb. A eine wenig aussagekräftige Erniedrigung von 4,4 % (- 5 mg%), jedoch zeigt Prb. B eine hochsignifikante Senkung seines TG-Spiegels um 26,2 % (- 19 mg%). Diese Zahlen deuten darauf hin, daß Linolsäure eine Senkung des TG-Spiegels, wenn auch in sehr unterschiedlicher Größenordnung, zu bewirken vermag.

Ein weiteres Absinken der TG-Werte ist während der 3. Phase zu verzeichnen. Der TG-Spiegel des Prb. B erreicht mit 35 mg% den absolut niedrigsten Wert - verglichen mit der 1. Phase errech-

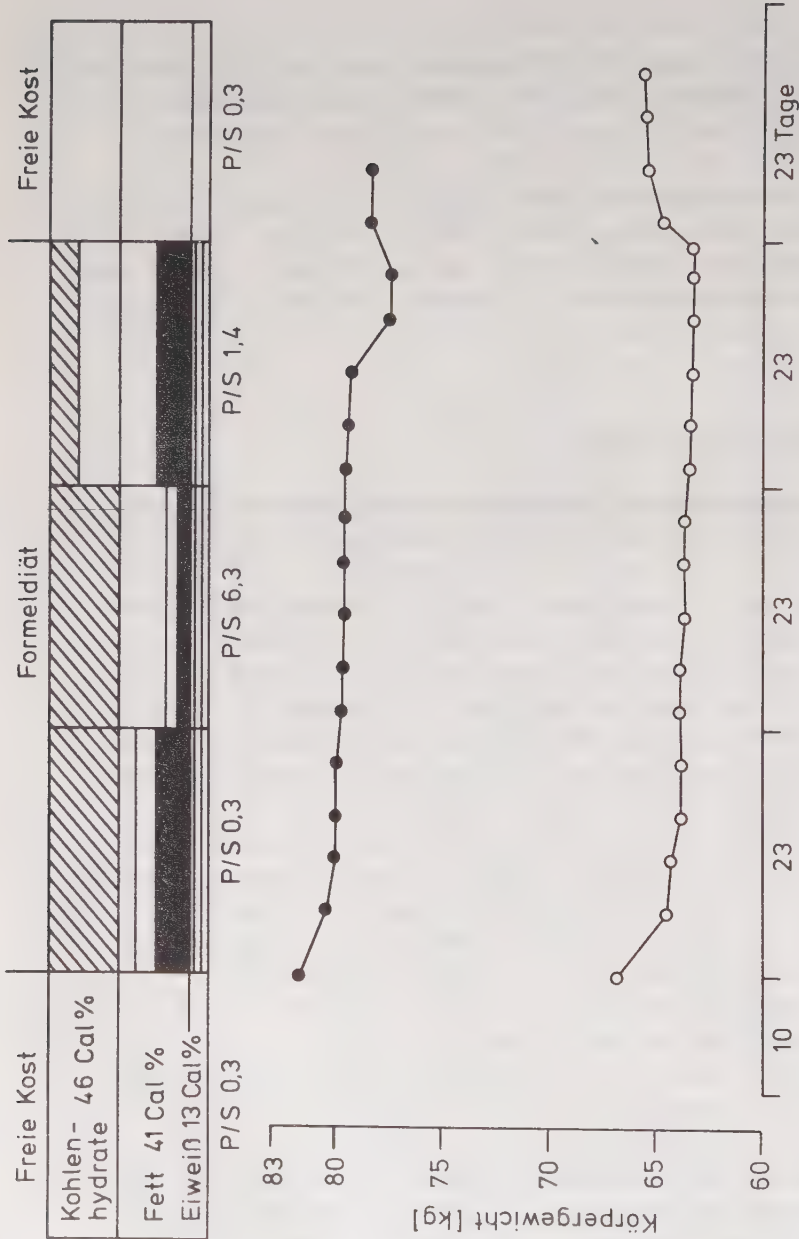


Abb. 3 Verhalten des Körpergewichts bei den Prb. A (Punkte) und B (Kreise)

net sich eine TG-Verminderung von 48,6 % (- 37 mg%), zur 2. Phase besteht ein Unterschied von 34 % (- 18 mg%). Obwohl die TG-Werte des Prb. A aufgrund gastrointestinaler Störungen keine zuverlässige Beurteilung zulassen, ist eine vergleichbare Tendenz nicht zu übersehen.

Auch der TG-Spiegel pendelt sich bei freier Kost nach drei Wochen wieder um den Ausgangswert ein (siehe hierzu Abb. 2).

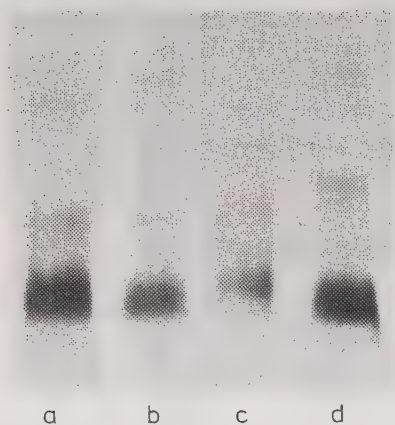
Verhalten des Körpergewichts; vegetative Störungen

Allein die Umstellung von Normalkost auf LFD zeigte bei den Prb. A u. B eine Gewichtsabnahme, die durch erhöhte Kalorienzufuhr nach etwa zwei Wochen zu einer Stabilisierung des Körpergewichts führte (siehe hierzu Abb. 3). Von anfangs 2000 Cal LFD mußte Prb. A auf 2500 Cal LFD, Prb. B sogar auf 3000 Cal LFD übergehen. Die von Kasper (33) beschriebene Gewichtsabnahme unter fettreicher Kost blieb während der 3. Phase stark hinter den Erwartungen zurück. Die vom gleichen Autor (32) bei einem Versuch mit maximaler oraler Fettbelastung gemachten Beobachtungen hinsichtlich Meteorismus und Schweißneigung bestätigten beide Probanden, während nur Prb. A deutlich unter gastrointestinalen Beschwerden litt.

Lipoproteinelektrophorese

Vor Beginn der Versuchsreihe zeigten beide Probanden uniforme Bilder, die sich lediglich durch ihre Dichte der β -Fraktion unterschieden (a). Das steht im Einklang mit den ermittelten TC- und TG-Werten. Die Wirkung der Linolsäure dokumentiert sich am deutlichsten zu Ende der 2. Phase (c); hier ist die β -Fraktion nur noch angedeutet. Auch der hohe Fettanteil der LFD III vermag nichts daran zu ändern, daß die β -Fraktion eindeutig vermindert bleibt (d). Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen von Spritz (66). Abb. 4 zeigt die geschilderten Verhältnisse bei den Prb. A u. B.

Proband A



Proband B

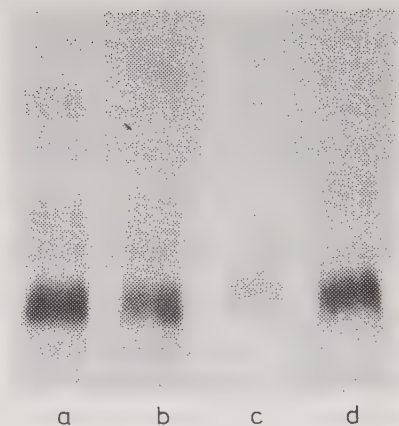


Abb. 4 Lipoproteinelektrophorese der Prb. A u. B bei freier Kost (a) sowie zum Abschluß der 1. Phase (b), der 2. Phase (c) und der 3. Phase (d).

DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Beobachtungen zahlreicher Autoren, die über ein Absinken des TC-Spiegels unter LFD, reich an PUFA bzw. Linolsäure, berichten. Demgegenüber sind Versuche, die den TG-Spiegel unter vergleichbaren Bedingungen betrachten, sehr rar und obendrein häufig kontrovers. Auch diese Versuchsergebnisse lassen keine eindeutige Interpretation der TG-Werte zu, vielmehr bieten sie weiteren Diskussionsstoff.

Um möglichen Mißverständnissen vorzubeugen, seien einige Vorbemerkungen gestattet. Die vielfältigen Ernährungsversuche sind nur mit großer Zurückhaltung in Beziehung zu setzen. So lassen sich beispielsweise Ergebnisse, gewonnen durch Versuche mit verschiedenen Tieren, meist gar nicht oder nur mit Vorbehalt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen. Andererseits handelt es sich bei den Versuchspersonen häufig um Menschen mit Fettstoffwechselstörungen, Diabetes u.ä., so daß die Resultate nicht ohne weiteres mit solchen von Gesunden vergleichbar sind. Schließlich sind es die Versuchsbedingungen oder deren mangelhafte Präzisierung (Diät, inkonstantes Körpergewicht, Art und Umfang der Messungen und Analysen), die eine Gegenüberstellung erschweren oder gar unmöglich machen.

Verhalten des TC-Spiegels: Gegen Ende der 1. Phase läßt sich kein "stady state" der TC-Werte feststellen, was in Kontrast zu den nachfolgenden Phasen und den Beobachtungen anderer Autoren steht (51, 66, 69), obgleich sehr unterschiedliche Auffassungen in der Literatur über das Ausmaß der zu tolerierenden Schwankungen bestehen. Ahrens (3) berichtet von Anpassungszeiten bis zu 8 Wochen. Ederer (16) spricht von Schwankungen der TC-Spiegel, unabhängig davon, ob normale Kost oder eine LFD benützt wird. Er bezeichnet dieses Phänomen als "regression toward the mean".

Während bei Prb. A die freie Kost vor Versuchsbeginn in etwa der LFD I entsprochen haben dürfte, scheint dies nicht für Prb. B zu gelten. Es kann ein abweichender P/S-Quotient oder höhere Cholesterinzufuhr vor Versuchsbeginn angeschuldigt werden. Auch die kristalline Form des Cholesterins in der LFD mag eine schlechtere Resorption aus dem Intestinaltrakt bedingt haben (70), was sich dann natürlich durch verminderte TC-Werte bemerkbar macht.

Für die 2. Phase, die durch einen hohen Linolsäureanteil in der LFD II gekennzeichnet ist, ergibt sich wie erwartet ein hochsignifikanter Abfall der TC-Werte. Nach 10 Tagen ist ein Niveau erreicht, das mit 15 bzw. 20 % unter den Vergleichszahlen liegt und sich nicht mehr nennenswert verändert. Legt man der Berechnung die jeweils erreichten Endwerte zugrunde, so ergibt sich eine noch bessere Übereinstimmung im Verhalten der TC-Spiegel. Da Nahrungszusammensetzung und Cholesterinzufuhr bekannt sind, lassen sich die zu erwartenden Veränderungen des TC-Spiegels vorausberechnen (19, 27, 34, 36, 37).

Da an der LFD II nur der Fettanteil verändert wurde, ist für den cholesterinsenkenden Effekt eindeutig das Saffloröl maßgebend, dessen Linolsäureanteil 75 % beträgt (46). Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist aber nur die Tatsache allgemein anerkannt, daß mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) den Serumcholesterinspiegel zu senken vermögen. Mehr als zwei Doppelbindungen im Fettmolekül verstärken diesen Effekt nicht (3, 37). Über den Wirkungsmechanismus herrscht aber nach wie vor Unklarheit.

Es wäre möglich, daß die Linolsäure die Absorption von Cholesterin aus dem Intestinaltrakt beeinflusst. Pinter (57) findet gesteigerte, Wood (72, 74) verminderte Absorption von Cholesterin in Gegenwart von PUFA, während Moore (51) berichtet, keine unterschiedlichen Resorptionsraten feststellen zu können, gleichgültig, ob PUFA oder gesättigte Fettsäuren (SAFA) gegeben werden. Da auch Grundy (23) und Spritz (65) keine gesteigerte

Ausscheidung neutraler Steroide unter PUFA-Diät nachweisen konnten, dürfte dieser mögliche Effekt, wenn überhaupt, eine unbedeutende Rolle spielen. Nichtsdestoweniger macht Hellman (28) fäkale Verluste von Cholesterin und Neutralsteroiden für den sinkenden TC-Spiegel in Gegenwart von PUFA verantwortlich.

Linolsäure könnte den TC-Spiegel senken, indem sie die Syntheserate für Cholesterin drosselt. Zwar berichtet Kinsell (40) von derartigen Beobachtungen, doch können weder Ahrens (2) noch Grundy (23) bei entsprechenden Ernährungsversuchen mit SAFA und PUFA signifikante Unterschiede hinsichtlich der Cholesterinsyntheserate feststellen, so daß diese Überlegung kaum zum Ziel führen dürfte.

Über die Gallensäuren, sei es in Form gesteigerter Synthese und/oder einer vermehrten Ausscheidung, könnte die Linolsäure den Cholesterinstoffwechsel und damit auch den TC-Spiegel beeinflussen. Zahlreiche Autoren kommen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß PUFA die Ausscheidung von Gallensäuren steigert (8, 10, 26, 28, 44, 51, 59), was diese Annahme möglich erscheinen läßt. Andere Autoren hingegen meinen, keine nennenswerte Veränderung der Gallensäurepools oder anhaltende Erhöhung der Gallensäureausscheidung nachweisen zu können (23, 22, 45). Weitere Ernährungsexperimente zeigen neben der gesteigerten Ausscheidung von Gallensäuren auch eine solche für Neutralsteroiden (13, 21, 51, 54, 72). Auch für Hamprecht (24) steht die Bedeutung der Gallensäuren für die Regulation der Cholesterinsynthese außer Zweifel. Wie die Linolsäure nun in diese Regelkreise eingreift und die entsprechenden Sollwerte verändert, blieb bisher ungeklärt. Setzt man zudem die vermehrte Ausscheidung des Cholesterins und seiner Umbauprodukte in Relation zum Gesamthaushalt, so zeigt sich, daß dieser Mechanismus allein die Senkung des Serumcholesterinspiegels nicht hinreichend erklärt.

Denkbar wäre deshalb auch ein Rückverteilungseffekt von Plasmacholesterin ins Gewebe, bedingt durch die Gegenwart ausreichenden

der Mengen Linolsäure. Spritz (66) zeigte, daß sich Cholesterin-Proteine in der LDL-Fraktion in Gegenwart von PUFA vermindern. Da PUFA mehr Raum beanspruchen als SAFA, können die Apoproteine der LDL eine geringere Anzahl komplexer Fettmoleküle (Phospholipide, Cholesterinester, Triglyceride) binden (66). Folglich müssen einige Moleküle, die vorher im Plasma anzutreffen waren, entweder aus dem Körper entfernt oder ins Gewebe eingebaut worden sein. Bisher sind alle Bemühungen erfolglos geblieben, am Menschen unter PUFA-Diät einen signifikanten Cholesterinanstieg im Körpergewebe nachzuweisen, was die Hypothese von Spritz aber nicht widerlegt. Versuche mit Kaninchen, von denen Malmros (49) zu berichten weiß, ließen allerdings eine Verringerung des Cholesterin-pools im Gewebe erkennen. Leider ist nichts über die Methodik ausgesagt. So werden erst langwierige, standardisierte Ernährungsversuche darüber Aufschluß geben können, ob die Linolsäure tatsächlich den Cholesterinstoffwechsel der Gewebe nachhaltig beeinflußt.

Der mäßige Anstieg des TC-Spiegels während der 3. Phase entspricht den Erwartungen, wenn man folgende Feststellungen berücksichtigt. Keys (38) findet die cholesterinsenkende Wirkung von PUFA schwächer als den Effekt von SAFA, der eine Anhebung des Serumcholesterinspiegels zur Folge hat. Seiner Meinung nach sollen etwa 2 gr PUFA die Wirkung von 1 gr SAFA ausgleichen. Wolfram (71) beobachtet bei SAFA mit 12, 14 und 16 C-Atomen im Vergleich zu einer Kost mit gemischten Kohlenhydraten eine deutliche Anhebung des Cholesterinspiegels. Vergroesen (69) schließlich postuliert, daß bei einem täglichen Verzehr von wenigstens 50 gr Linolsäure die gleichfalls in der Diät enthaltenen SAFA keinen deutlich erkennbaren Einfluß mehr auf den Blutlipidspiegel ausüben.

Verhalten des TG-Spiegels: Nahrung und Körpergewicht sind beim Gesunden Faktoren, die sich stets auf die Serumtriglyceride auswirken. Das Verhalten des TG-Spiegels wird vorrangig durch

den KH-Anteil der Diät bestimmt, wobei wiederum die KH-Zusammensetzung eine Rolle spielt. Es hat sich gezeigt, daß nach zwölfstündigem Fasten der TG-Spiegel bei fettreicher Kost niedriger ist als bei isocalorischer kohlenhydratreicher Diät (7). Zur reproduzierbaren Induktion einer Hyperglyceridämie beim Gesunden wird allerdings ein Kohlenhydratanteil von 7 gr/kg Körpergewicht gefordert (43). Bei reichlichem Verzehr von SAFA liegen die Nüchternwerte der Triglyceride höher als bei Genuß von PUFA (7). Ein signifikanter Rückgang des TG-Spiegels wird bei Gewichtsreduktion beobachtet, wobei die verminderte Kalorienzufuhr eine größere Rolle spielt als die Nahrungszusammensetzung (9).

Für die 1. Phase liegen die TG-Werte für Prb. B deutlich über dem Ausgangswert, ein weiteres Indiz dafür, daß die Kost vor Versuchsbeginn eine andere Zusammensetzung hatte als die dann gebotene LFD I. Die bei beiden Probanden zu registrierenden Schwankungen der TG-Werte sind naturgemäß größer als die des Serumcholesterins.

Nach Umstellung auf LFD II zeigt sich anfänglich eine sehr deutliche Erniedrigung des TG-Spiegels, der sich aber nur bei Prb. B auf - 26 % (- 19 mg%) einpendelt. Prb. A zeigt demgegenüber zwischenzeitig wesentlich höhere Werte als während der 1. Phase, die dann aber doch auf - 5 % (- 5 mg%) zurückgehen. Damit scheint dieser Versuch zu bestätigen, was andere vergleichbare Untersuchungen vermuten ließen: der Serumtriglyceridspiegel des Menschen reagiert auf Linolsäure bzw. PUFA nicht einheitlich. Damit ist allerdings über eine mögliche Langzeitwirkung bei entsprechender Versuchsanordnung noch nichts ausgesagt.

Nestel (54) findet bei 3 von 6 gesunden Versuchspersonen eine signifikante Senkung des TG-Spiegels bei entsprechender Diät; die übrigen VP weisen keine bemerkenswerte Änderung ihrer TG-Werte auf. Bei einem noch höheren P/S-Quotienten, so meint Nestel, sei der Effekt auf den TG-Spiegel eventuell uniformer -

eine Vermutung, die der vorliegende Versuch nicht bestätigen kann. Von ähnlichen Ergebnissen wie Nestel berichtet Connor (13), während Spritz (66) immerhin bei 7 von 11 VP eine sehr deutliche Erniedrigung der TG-Werte verzeichnet. Von vergleichbaren Resultaten ist auch bei Antonis (7) die Rede.

Im Kontrast zu diesen Befunden konnte Vergroesen (69) bei allen VP (sechs), die eine LFD mit hohem Linolsäureanteil aßen, eine starke Erniedrigung der TG-Werte registrieren. Da alle VP vor Versuchsbeginn an eine fettarme Kost gewöhnt waren, erklärt dies zum Teil die TG-Senkung. Von einem Langzeitversuch über mehrere Jahre, den Turpeinen (67) durchführte, wird eine durchschnittliche TG-Spiegelsenkung von 14 % mitgeteilt, ohne allerdings bei hohem Variationskoeffizienten genauere Einzelwerte für die rund 100 VP anzugeben.

Den Austausch von KH-Anteilen gegen Fett (3. Phase) beantworteten beide Probanden mit einem weiteren deutlichen Abfall der TG-Werte. Das bestätigt die Beobachtungen von Antonis (7), der unter fettreicher Kost niedrigere TG-Werte antrifft als bei isocalorischer kohlenhydratreicheren Diät. Mann (50) stellt zudem fest, daß eine Saccharoseeinschränkung auf 1/4 der üblichen Menge eine TG-Erniedrigung von bis zu 22 % nach sich zieht. Vergroesen (69) erzielt ebenfalls drastische TG-Spiegelsenkungen unter Versuchsbedingungen, die denen dieses Ernährungsexperimentes gut entsprechen. Die Senkung des TG-Spiegels scheint zu gleichen Teilen durch die KH-Reduktion und die Wirkung der Linolsäure bedingt zu sein.

Wie beim Cholesterin, so ist auch der stoffwechselwirksame Effekt der Linolsäure, was den Triglyceridspiegel im Serum betrifft, nicht geklärt. Pawar (56) beobachtet eine Vermehrung der Lipoproteinlipase im Fettgewebe von Ratten, die ein an PUFA reiches Futter erhalten, und auch Nestel (53) vermutet eine Aktivierung dieses Enzyms. Anderson (5) glaubt, eine gesteigerte Eliminierung der Triglyceride oder ihrer Spaltprodukte aus dem Blut sei dem Einfluß der Linolsäure zuzuschreiben, eine

These, die auch Nestel (53) aufgreift. Zudem konnte Nestel (54) nachweisen, daß im Vergleich PUFA zu SAFA bei ersteren eine geringere Produktion und größere Clearance zu verzeichnen ist. Die Plasma-FFA-Konzentration und Stoffwechselrate soll unter PUFA und SAFA gleich groß sein: diese Mitteilung von Nestel (52) muß allerdings kritisch gewertet werden, da die Diätperioden sich nur über jeweils eine Woche erstreckten und zudem das Gewicht der VP nicht konstant gehalten werden konnte. Anhand dieses Experimentes untersucht Nestel die Umwandlungsrate von FFA in TGFA. Im Durchschnitt liegt die Rate bei SAFA-Diät unter der bei entsprechender PUFA-Kost.

Linolsäure und diätetische Prävention: EFA sind in einer angemessenen Ernährung nicht in Bruchteilen von Milligramm erforderlich, sondern in Grammengen (68). Bei entsprechenden Ernährungsversuchen kommen Zöllner u. Wolfram (76) zu dem Ergebnis, daß 2,5 - 3 Cal% bzw. 8 - 10 gr Linolsäure in der täglichen Nahrung sein müssen (bei ungef. 2700 Cal), um einen Abfall des Linolsäuregehalts der Serumlipotide zu verhindern. Als Richtschnur dient Holman (31) der Trien/Tetraen-Quotient, während Zöllner u. Wolfram (76) den Linolsäuregehalt der Serumcholesterinester als Parameter benutzen. Er erscheint besonders geeignet, da er in Abhängigkeit von der Linolsäureversorgung Veränderungen des Linolsäurespiegels früher anzeigt als der von Holman benutzte Trien/Tetraen-Quotient.

Ein Linolsäureanteil in der Nahrung, der über den Mindestbedarf hinausgeht, hat bisher keine negativen Befunde erbracht, ganz im Gegenteil. Die beim vorliegenden Versuch ermittelten Ergebnisse weisen darauf hin, daß Linolsäure, soweit sie täglich in ausreichender Quantität mit der Nahrung angeboten wird, eine günstige Wirkung auf den TC- und TG-Spiegel hat. Prospektive Langzeitstudien haben zweifelsfrei demonstrieren können, daß Personen mit erhöhtem Cholesterinspiegel ein entschieden höheres Risiko für die spätere Entwicklung eines Herzinfarktes haben (4, 58). Liegen bereits arteriosklerotische Gefäßerkrankungen

vor, lassen sich bei PUFA-Medikation je nach Ausgangslage trophotrope oder ergotrope Reaktionen beobachten, die hämodynamisch stets im günstigsten Sinne verlaufen (41). Auch bei Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus und Formen der Hyperlipoproteinämie machen sich höhere Anteile von PUFA in der Nahrung nur positiv bemerkbar.

Der Fettanteil darf allerdings nicht unbedenklich zu Ungunsten des KH-Anteils gesteigert werden, wie ein Langzeitversuch von Rose (60) zeigt. Er verwandte über zwei Jahre eine fettarme Diät, der zusätzlich 80 gr Olivenöl bzw. Maiskeimöl beigegeben wurde, so daß der Fettanteil letztendlich 50 Cal% betrug. Im Vergleich zur Kontrollgruppe schnitten beide Versuchsgruppen bezüglich Reinfarkt schlechter ab, was aber vermutlich auf den hohen Fettgehalt der Nahrung und nicht auf die Wirkungslosigkeit der Linolsäure zurückzuführen ist. Eine unterschiedliche atherogene Wirkung der verschiedenen Lipoproteinvehikel wird noch diskutiert (20). Heyden (30) vermutet zusätzlich, daß fettreiche Kost thrombosefördernd sein könnte, während das Gegenteil von fettarmer Diät behauptet wird. Im Rahmen des vorliegenden, jeweils auf drei Wochen begrenzten Ernährungsversuches konnten lediglich bei Prb. A gastrointestinale Störungen während der Phase III (70 Cal% Fettanteil) beobachtet werden.

Derartige Extreme wurden bei einem Langzeitversuch, den Turpeinen (67) mit 200 Patienten über mehrere Jahre durchführte, vermieden. Es zeigte sich bei Kostumstellung auf "filled milk" und einer Margarine mit 26,3%igem Linolsäureanteil eine durchschnittliche Senkung der TC-Werte um 21 mg%, während die TG-Werte um 14 mg% zurückgingen.

Nach dem heutigen Wissensstand - die Ergebnisse dieses Experiments mit einbezogen - erscheint demnach eine Ernährung sinnvoll, die reichlich PUFA bzw. Linolsäure enthält, deren Gesamtfettanteil jedoch unter den bisher üblichen 41 Cal% liegen sollte.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Saffloröl wurde bei zwei Versuchspersonen der Einfluß von Linolsäure auf deren Gesamtcholesterin- und Triglyceridspiegel im Serum untersucht.

Für die Ernährung der Probanden wurde ausschließlich eine Formeldiät bekannter Zusammensetzung benutzt; Cholesterinzufuhr 550 mg/die:

Phase I	P - F - KH = 13 - 41 - 46	P/S = 0,3
Phase II	P - F - KH = 13 - 41 - 46	P/S = 6,3
Phase III	P - F - KH = 13 - 70 - 17	P/S = 1,4

Pro Woche wurden drei Blutproben entnommen; durch Zentrifugieren gewonnenes Serum diente zur Lipoproteinelektrophorese nach Zöllner et al. (77) und zur Anfertigung eines Lipoidextraktes nach Sperry (64). Die Neutralfettbestimmung (Triglyceride) erfolgte nach Eggstein (17) und Schmidt (63), die des Gesamtcholesterins nach Zlatkis, Zak u. Boyle (75). Jede Phase erstreckte sich über drei Wochen.

Unter dem Einfluß der Linolsäure ergab sich eine hochsignifikante Erniedrigung der Serumcholesterinspiegels beider Versuchspersonen, während dies beim Serumtriglyceridspiegel nur für Prb. B gilt. Linolsäure scheint also einen individuell recht unterschiedlichen TG-Spiegel senkenden Effekt zu haben, was andere Untersuchungen vermuten ließen.

Mit Ende der Phase I war kein "stady state" der TC- und TG-Werte erreicht. Nach Phase III pendelten sich unter freier Kost die TC- und TG-Spiegel etwa drei Wochen später wieder auf die Ausgangshöhe ein. Die Formeldiät mit einem Fettanteil von 70 Cal% führte bei Prb. A zu gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen, die eine zwischenzeitige Unterbrechung des Versuchs notwendig machte.

Versuchstag	-2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prb. A <u>Cholesterin mg%</u>	219	200				197		188		188		
Prb. B	178	186				185		175		172		
Prb. A <u>Triglyceride mg%</u>	96	98				80		92		73		
Prb. B	73	50				50		68		52		
Prb. A <u>Körpergewicht kg</u>	81,7	81,8	80,9	80,6	80,5	80,5	80,5	80,5	80,4	80,3	80,4	80,3
Prb. B	66,9	66,8	66,8	64,8	65,0	64,5	64,5	64,5	64,5	64,3	64,3	64,3
Prb. A <u>Harnvolumen ml</u>		1680	820	950	1330	750	950	1100	970	800	850	1050
Prb. B		1100	900	850	900	850	600	600	750	650	850	1300
Prb. A <u>Flüssigkeit ml</u>		1850	1400	1650	2100	1100	1550	2000	1400	1500	1400	1750
Prb. B		750	800	1000	1000	1000	1000	1200	1200	1350	1850	1050
Prb. A <u>Formeldiät Cal</u>		2000	2150	2000	2300	2500	2500	2500	2350	2300	2500	2500
Prb. B		2000	2000	2250	2100	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500

Tab. 5 Ermittelte Daten unter LFD I

Versuchstag	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Prb. A <u>Cholesterin mg%</u>	182		195		182			194		197		198
Prb. B	175		179		168			173		166		161
Prb. A <u>Triglyceride mg%</u>	80		88		104			97		87		78
Prb. B	48		50		75			71		62		82
Prb. A <u>Körpergewicht kg</u>	80,1	80,1	80,1	80,1	80,1	80,0	80,0	80,1	80,0	80,0	79,8	79,8
Prb. B	64,2	64,0	63,9	63,8	63,8	64,0	63,9	63,9	63,8	63,8	63,8	63,8
Prb. A <u>Harnvolumen ml</u>	1000	900	1050	980	1080	1400	1520	1000	1000	1050	1200	1100
Prb. B	800	850	800	850	700	800	1000	1100	550	650	700	650
Prb. A <u>Flüssigkeit ml</u>	1550	1570	1450	1600	1500	2000	1850	1400	1650	1500	1700	1400
Prb. B	1050	1100	1100	1400	1200	850	1350	850	1050	1350	700	1500
Prb. A <u>Formeldiät Cal</u>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500
Prb. B	2500	2500	2500	2500	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000

Tab. 6 Ermittelte Daten unter LFD I (Fortsetzung)

Versuchstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prb. A <u>Cholesterin mg%</u>			192		190		180			162	
Prb. B			155		137		132			128	
Prb. A <u>Triglyceride mg%</u>			81		60		91			106	
Prb. B			55		42		34			38	
Prb. A <u>Körpergewicht kg</u>	79,8	79,7	79,8	79,8	79,7	79,7	79,6	79,6	79,6	79,6	79,6
Prb. B	63,8	63,8	63,8	63,8	63,8	63,8	63,8	63,9	63,9	63,8	63,8
Prb. A <u>Harnvolumen ml</u>	1250	980	920	1000	1250	1520	1000	1300	1000	1000	950
Prb. B	1250	950	1100	700	750	900	850	1000	1200	1350	1100
Prb. A <u>Flüssigkeit ml</u>	1600	1350	1300	1150	1700	1850	1400	1800	1500	1450	1350
Prb. B	1200	1300	1000	1000	1250	1100	1300	1400	1100	1300	1000
Prb. A <u>Formeldiät Cal</u>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500
Prb. B	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000

Tab. 7 Ermittelte Daten unter LFD II

Versuchstag	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Prb. A <u>Cholesterin mg%</u>	165		170			176		165		162	
Prb. B	123		132			132		131		132	
Prb. A <u>Triglyceride mg%</u>	89		126			80		78		89	
Prb. B	46		39			46		54		58	
Prb. A <u>Körpergewicht kg</u>	79,6	79,6	79,5	79,6	79,6	79,6	79,5	79,5	79,6	79,6	
Prb. B	63,7	63,7	63,7	63,7	63,7	63,7	63,7	63,7	63,7	63,7	
Prb. A <u>Harnvolumen ml</u>	1000	1070	1050	1000	1050	1200	1000	1050	1100	1150	
Prb. B	650	750	550	800	900	750	1050	1300	850	750	
Prb. A <u>Flüssigkeit ml</u>	1650	1450	1400	1600	1500	1750	1350	1500	1800	1700	
Prb. B	1150	1400	1300	1100	1050	1300	1500	1200	1000	1200	
Prb. A <u>Formeldiät Cal</u>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	
Prb. B	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	2750	3000	3000	

Tab. 8 Ermittelte Daten unter LFD II (Fortsetzung)

Versuchstag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prb. A <u>Cholesterin mg%</u>				182		176		185			188	
Prb. B				149		146		140			135	
Prb. A <u>Triglyceride mg%</u>				62		76		68			58	
Prb. B				46		38		44			54	
Prb. A <u>Körpergewicht kg</u>												
Prb. B												
Prb. A <u>Harnvolumen ml</u>												
Prb. B												
Prb. A <u>Flüssigkeit ml</u>												
Prb. B												
Prb. A <u>Formeldiät Cal</u>												
Prb. B												

Tab. 9 Ermittelte Daten unter LFD III

Versuchstag	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Prb. A	206		193			215		202		196	
<u>Cholesterin mg%</u>											
Prb. B	127		142			142		139		140	
Prb. A	86		62			88		98		71	
<u>Triglyceride mg%</u>											
Prb. B	62		40			36		40		39	
Prb. A	79,2	78,8	78,2	77,7	77,6	77,5	77,6	77,5	77,5	77,5	
<u>Körpergewicht</u>											
Prb. B	63,4	63,4	63,4	63,4	63,4	63,4	63,3	63,3	63,3	63,3	
Prb. A	850	1000	750		1050		1000		1000		
<u>Harnvolumen ml</u>											
Prb. B	1100	1100	1500	900	1150	1000	1300	1000	1150	1000	
Prb. A	1200	1500	1100		1400		1400		1550		
<u>Flüssigkeit ml</u>											
Prb. B	1300	1650	1150	1400	1100	1500	1150	1400	1300	1600	
Prb. A	1250	-	-	1250	1250	1250	1250	1250	1250	-	
<u>Formeldiät Cal</u>											
Prb. B	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	-	

Tab. 10 Ermittelte Daten unter LFD III (Fortsetzung)

Versuchstag	5	7	10	12	14	17	19	21		
Prb. A	216	224	211	210						
<u>Cholesterin mg%</u>										
Prb. B	144	190	200	218	208	204	188	189		
Prb. A	105	110	86	86						
<u>Triglyceride mg%</u>										
Prb. B	48	64	77	85	56	64	52	62		
Prb. A	78,0	78,4	78,2	78,4						
<u>Körpergewicht kg</u>										
Prb. B	64,1	64,7	65,1	65,4	65,5	65,5	65,6	65,6		
Prb. A	1800		1700	1850						
<u>Harnvolumen ml</u>										
Prb. B	1950	1700	1300	2500	1500	1450	1350	1000		

Tab. 11 Ermittelte Daten bei freier Kost nach Abschluß der 3. Phase

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHRENS, E.H., D.H. BLANKENHORN, T.T. TSALTAS: Effect on human serum lipids of substituting plant for animal fat in diet. Proc. Soc. Exper. Biol. N.Y. 86 (1954) 872.
2. AHRENS, E.H.: Nutritional factors and serum lipid levels. Amer. J. Med. 23 (1957) 928.
3. AHRENS, E.H., D. HIRSCH, W. INSULL, T. TSALTAS, R. BLOMSTRAND, M. L. PETERSON: The influence of dietary fats on serum-lipid levels in man. Lancet I (1957) 943.
4. American heart association: The national diet-heart study final report. Circulation 37, Suppl.1 (Mar 68) 1.
5. ANDERSON, J.T.: Dietary carbohydrate and serum triglycerides. Amer. J. clin. Nutr. 20 (1967) 168.
6. ANITSCHOW, N., S. CHALATOW: Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Centralbl. Allg. Path. Anat. 24 (1913) 1.
7. ANTONIS, A., I. BERSOHN: The influence of diet on serum-triglycerides. Lancet 1 (1961) 3.
8. BERG, G., H. ALTENBURG: Der Einfluß definierter Nahrungsfette auf fäkale Lipidexkretion und Serumlipide. Med.u.Ernähr. 12 (1971) 6.
9. BIERENBAUM, M.L., D.P. GREEN, A. FLORIN, A.I. FLEISCHMANN, A.B. CALDWELL: Modified-fat dietary management of the young male with coronary disease. J. Amer. med. Ass. 202 (1967) 1119.
10. BRONTE-STEWARD, B., et al.: Effect of feeding different on serum cholesterol level. Lancet I (1956) 521.
11. BÜRGER, M., O. GRÜTZ: Über hepatosplenomegale Lipoidosen mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. Arch. Derm. Syph. 166 (1932) 542.
12. BURR, G.O., M.M. BURR: The nature and role of the fatty acids essential in nutrition. J. biol. Chem. 86 (1930) 587.
13. CONNOR, W.E., et al.: Cholesterol balance and fecal neutral steroid and bile acid excretion in normal men fed dietary fats of different fatty acid composition. J. clin. Invest. 48 (1969) 1365.
14. DALDERUP, L.M.: The effect of posture and exercise on levels of serum cholesterol and lactic acid. Amer. Heart J. 73 (1967) 160.

15. DAYTON, S., M.L. PEARCE, S. HASHIMOTO, L.J. FAKLER, F. HISCOCK, W.L. DIXON: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. *New Engl. J. Med.* 266 (1962) 1017.
16. EDERER, F.: Serum cholesterol changes: Effects of diet and regression toward the mean. *J. Chron. Dis.* 25 (May 72) 277.
17. EGGSTEIN, M., F.H. KREUTZ: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blut, Serum und Gewebe. *Klin. Wschr.* 44 (1966) 22.
18. Ernährungsbericht 1969 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., Frankfurt/Main.
19. FETCHER, E.S., N. FOSTER, J.T. ANDERSON, F. GRANDE, A. KEYS: Quantitative estimation of diets to control serum cholesterol. *Amer. J. clin. Nutr.* 20 (1967) 475.
20. FREDRICKSON, D.S., R.I. LEVY, R.S. LEES: Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorder. *New Engl. J. Med.* 276 (1967) 32.
21. GOLDSMITH, G.A., J.G. HAMILTON, O.N. MILLER: Lowering of serum lipid concentration: mechanism used by unsaturated fats, nicotinic acid and neomycin: excretion of sterols and bile acids. *Arch. Intern. Med.* 105 (1960) 512.
22. GROEN, J., et al.: The influence of nutrition, individuality and some other factors including various forms of stress, on the serum cholesterol; an experiment of nine month duration in 60 normal human volunteers. *Voeding* 13 (1952) 556.
23. GRUNDY, S.M., E.H. AHRENS: The effects of unsaturated dietary fats on absorption, excretion, synthesis and distribution of cholesterol in man. *J. clin. Invest.* 49 (1970) 1135.
24. HAMPRECHT, B.: Regulation der Cholesterinsynthese. *Naturwissenschaften* 56 (1969) 398.
25. HANSEN, A.E., M.E. HAGGARD, A.N. BOELSCHKE, D.J.D. ADAM, H.F. WIESE: Essential fatty acids in infant nutrition. *J. Nutr.* 66 (1958) 565.
26. HAUST, H.L., J.M.R. BEVERIDGE: Effect of varying type and quantity of dietary fat on the fecal excretion of bile acids in humans subsisting on formula diets. *Arch. Biochem. Biophys.* 78 (1968) 367.
27. HEGSTED, D.M., R.B. MCGANDY, M.L. MYERS, F.J. STARE: Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Amer. J. clin. Nutr.* 17 (1965) 281.

28. HELLMAN, L., R.S. ROSENFELD, W. INSULL, E.H. AHRENS: Intestinal excretion of cholesterol: A mechanism for regulation of plasma levels. J. clin. Invest. 36 (1957) 898.
29. HELLSTRÖM, K., S. LINDSTEDT: Studies on the formation of cholic acid in subjects given standardized diets with butter or corn oil as dietary fat. Amer. J. clin. Nutr. 18 (1966) 46.
30. HEYDEN, S.: Ernährung und Herzinfarkt. In: Fettstoffwechselstörungen, hrsg. v. G. Schettler, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
31. HOLMAN, R.T., W.O. CASTER, H.F. WIESE: The essential fatty acid requirement of infants and the assessment of their dietary intake of linoleate by serum fatty acid analysis. Amer. J. clin. Nutr. 14 (1964) 70.
32. KASPER, H.: Untersuchungen am Gesunden bei maximaler oraler Fettbelastung. Med. u. Ernähr. 9 (1968) 193.
33. KASPER, H., E. PLOCK: Das Verhalten des Körpergewichtes unter fettreicher, kohlenhydratarmer Kost. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 817.
34. KEYS, A., J.T. ANDERSON, F. GRANDE: Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. Lancet II (1957) 959.
35. KEYS, A., J.T. ANDERSON, F. GRANDE: "Essential" fatty acids, degree of unsaturation, and effect of corn (maize) oil on the serum-cholesterol level in man. Lancet I (1957) 66.
36. KEYS, A., R.W. PARLIN: Serum cholesterol response in changes in dietary lipids. Amer. J. clin. Nutr. 19 (1966) 175.
37. KEYS, A., J.T. ANDERSON, F. GRANDE: Serum cholesterol response to changes in the diet. Metabolism 14 (1965) 747.
38. KEYS, A.: Blood lipids in man - a brief review. J. Amer. Diet. Ass. 51 (1967) 508.
39. KINSELL, L.W., et al.: Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels. J. clin. Endocr. 12 (1952) 909.
40. KINSELL, L.W., G.D. MICHAELS, R.W. FRISKEY, S.D. SPLITTER: Essential fatty acids, lipid metabolism and atherosclerosis. Lancet I (1958) 334.
41. KLEIN, K.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung ungesättigter Fettsäuren auf den Kreislauf. Zs. f. Kreislaufforschung 49 (1960) 1022.

42. KUO, P.T., J.C. CARSON. Dietary factors and diurnal serum triglyceride levels in man. *J. clin. Invest.* 38 (1959) 1384.
43. LEES, R.S., D.S. FREDRICKSON: Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal man. *Clin. Res.* 13 (1965) 327.
44. LEWIS, B.: Effect of certain dietary oils on bile acid secretion and serum cholesterol. *Lancet* I (1958) 1090.
45. LINSTEDT, S., J. AVIGAN, D.S. GOODMAN, S. SJÖVALL, D. STEINBERG: The effect of dietary fat on the turnover of cholic acid and the composition of the biliary bile acids in man. *J. clin. Invest.* 44 (1965) 1754.
46. LUDWIG, L.: Fett und Ernährung. Margarine-Institut für gesunde Ernähr. (1968).
47. MACDONALD, I.: Interrelationship between the influences of dietary carbohydrates and fats on fasting serum lipids. *Amer. J. clin. Nutr.* 20 (1967) 345.
48. MALMROS, H., G. WIGAND: The effect on serum-cholesterol of diets containing different fats. *Lancet* II (1957) 1.
49. MALMROS, H.: Dietary prevention of atherosclerosis. *Lancet* II (1969) 479.
50. MANN, J.I., D.A. HENDRICKS, A.S. TRUSWELL, E. MANNING: Effects on serum-lipids in normal men of reducing dietary sucrose or starch for five month. *Lancet* (Apr 70) 870.
51. MOORE, R.B., J.T. ANDERSON, H.L. TAYLOR: Effect of dietary fat on the fecal excretion of cholesterol and its degradation products in man. *J. clin. Invest.* 47 (1968) 1517.
52. NESTEL, P.J., K.F. CARROLL, N. HAVENSTEIN: Plasma triglyceride response to carbohydrates, fats and caloric intake. *Metabolism* 19 (Jan 70) 1.
53. NESTEL, P.J., P. BARTER: Metabolism of palmitic and linoleic acids in man: differences in turnover and conversion to glycerides. *Clin. Sci.* 40 (Apr 71) 345.
54. NESTEL, O.J., N. HAVENSTEIN, H.M. WHYTE, T.J. SCOTT, L.J. COOK: Lowering of plasma cholesterol and enhanced sterol excretion with the consumption of polysaturated fats. *N. Engl. J. Med.* 288 (Feb 73) 379.
55. NORDOY, A., J.M. RODSET: The influence of dietary fats on platelets in man. *Acta Med. Scand.* 190 (Jul-Aug 71) 27.

56. PAWAR, S.S., H.C. TIDWELL: Effects of ingestion of unsaturated fat on the lipolytic activity of rat tissues. J. Lip. Res. 9 (1968) 334.
57. PINTER, K.G., J.G. HAMILTON, G.A. GOLDSMITH: Absorption of radioactive cholesterol and turnover rate of cholesterol esters in human subjects and rats. J. clin. Invest. 43 (1964) 1251.
58. REMMELL, P.S., M.P. CASEY, R.B. MCGANDY, F.J. STARE: A dietary program to lower serum cholesterol. J. Amer. Diet Ass. 54 (Jan 69) 54.
59. ROELS, O.A., S.A. HASHIM: Influence of fatty acids on serum cholesterol. Fed. Proc. 21 (1962) 71.
60. ROSE, G.A., W.B. THOMSON, R.T. WILLIAMS: Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. Brit. med. J. I (1965) 1531.
61. SCHETTLER, G.: Die Beeinflussung des Blut- und Organcholesterins durch verschiedene Fette und Öle ohne Cholesterinzusatz. Biochem. Z. 319 (1949) 349.
62. SCHETTLER, G.: Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
63. SCHMIDT, F.H., et al.: Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biologischem Material. Z. klin. Chem. 6 (1968) 156.
64. SPERRY, W.M.: Lipide Analyses. Meth. Biochem. Anal., Vol 2 (1955) 83.
65. SPRITZ, N., E.H. AHRENS, S.M. GRUNDY: Sterol balance in man as plasma cholesterol concentration are altered by exchange of dietary fats. J. clin. Invest. 44 (1965) 1482.
66. SPRITZ, N., M.A. MISHKEL: Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins. J. clin. Invest. 48 (1969) 78.
67. TURPEINEN, O.: Dietary Prevention of Coronary Heart Disease: Long-Time Experiment. Amer. J. clin. Nutr. 21 (1968) 225.
68. VAN DORP, D.A.: Essentielle Fettsäuren und Prostaglandine. In: Fettstoffwechselstörungen, hrsg. von G. Schettler, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
69. VERGROESEN, A.J., J. DE BOER: Quantitative Effekte mehrfach ungesättigter und anderer Fettsäuren in der menschlichen Diät. Wiss. Veröffentl. der DGE, 22, 46. Steinkopff, Darmstadt 1970.

70. WEIZEL, A.: Cholesterin - Stoffwechsel und ernährungs-physiologische Bedeutung. In: Stoffwechselstörungen, hrsg. v. G. Schettler, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
71. WOLFRAM, G.: Ernährung, Serumlipide und Arteriosklerose. Med. u. Ernähr. 12 (1971) 201.
72. WOOD, P.D.S., R. SHIODA, L.W. KINSELL: Dietary regulation of cholesterol metabolism. Lancet II (1966) 604.
73. WOOD, P.D.S., L.W. KINSELL: Dietary fat in relation to plasma cholesterol and bile acids in man. In: Progress in biochemical pharmacology, Bd. II, hrsg. v. R. Paoletti, Karger, Basel 1967.
74. WOOD, P.D.S., Y.L. LEE, L.W. KINSELL: Determination of dietary cholesterol absorption in man. Federation Proc. 26 (1967) 261.
75. ZLATKIS, A., B. ZAK, A.J. BOYLE: New method for direct determination of serum cholesterol. J. Lab. Clin. Med. 41 (1953) 486.
76. ZÖLLNER, N., G. WOLFRAM: Cholesterinester im Plasma als Parameter der Linolsäureversorgung des Menschen. Z. Ges. Exp. Med. 146 (Mar 68) 89.
77. ZÖLLNER, N., W. GRÖBNER, Ch. BERGER, G. WOLFRAM: Elektrophoretische Trennung der Serumlipoproteine in Agarosegel mit Albuminzusatz. Z. klin. Chem. u. klin. Bioch. 7 (1969) 525.

Herrn Professor Dr. N. Zöllner danke ich für die mir bereitwillig gewährte Arbeitsmöglichkeit an der Klinik. Herrn Privatdozent Dr. G. Wolfram gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die freundlich gewährte Unterstützung bei den Versuchen und der Auswertung der Ergebnisse.

Ebenso bin ich Frau Ch. Berger zu Dank verpflichtet; sie machte mich mit der Labortechnik vertraut und führte Kontrollmessungen durch.

Meinem Kollegen Dr. E. Schneider danke ich für die Anfertigung der Lipidelektrophoresen.

LEBENS LAUF

Am 20. Sept. 1941 wurde ich in Bremen geboren: als Sohn des Oberkriegsgerichtsrates Hans-Joachim Buhlert und seiner Ehefrau Ruth, geb. v. Morsbach.

Von 1948 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Oldenburg und München, anschließend bis 1958 die Staatl. Realschule in Wolfratshausen, die ich mit der mittleren Reife beendete. 1962 Gesellenprüfung als Kfz-Mechaniker, 1964 weitere schulische Ausbildung am Münchenkolleg, wo ich im März 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Sommersemester 1968 Beginn meines Medizinstudiums an der Universität München, wo ich auch die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und die ärztliche Vorprüfung absolvierte. Mein Staatsexamen legte ich nach dem Sommersemester 1974 ebenfalls an den Kliniken der Ludwig Maximilians-Universität ab.

